

**Клиническая фармакология
лекарственных средств,
влияющих на гемостаз**

Основы гемостаза

Система гемостаза – это биологическая система, обеспечивающая сохранение жидкого состояния циркулирующей крови и, в то же время, предупреждение и остановку кровотечений

В процессе гемостаза выделяют 3 основных этапа:

1. Первичный гемостаз или **сосудисто-тромбоцитарный**, участвуют кровеносные сосуды и тромбоциты
2. Вторичный или **коагуляционный**, участвуют плазменные факторы свертывания
3. **Фибринолиз**

Деление на этапы достаточно условно,
так как процессы протекают параллельно друг другу

Первичный гемостаз (сосудисто-тромбоцитарный)

Повреждение эндотелия

I спазм микрососудов (рефлекторно и под воздействием медиаторов)

II активация тромбоцитарного гемостаза:

↓
Контакт крови с субэндотелием, активация адгезивных белков – системы свертывания крови (фактор Виллебранда и др.)

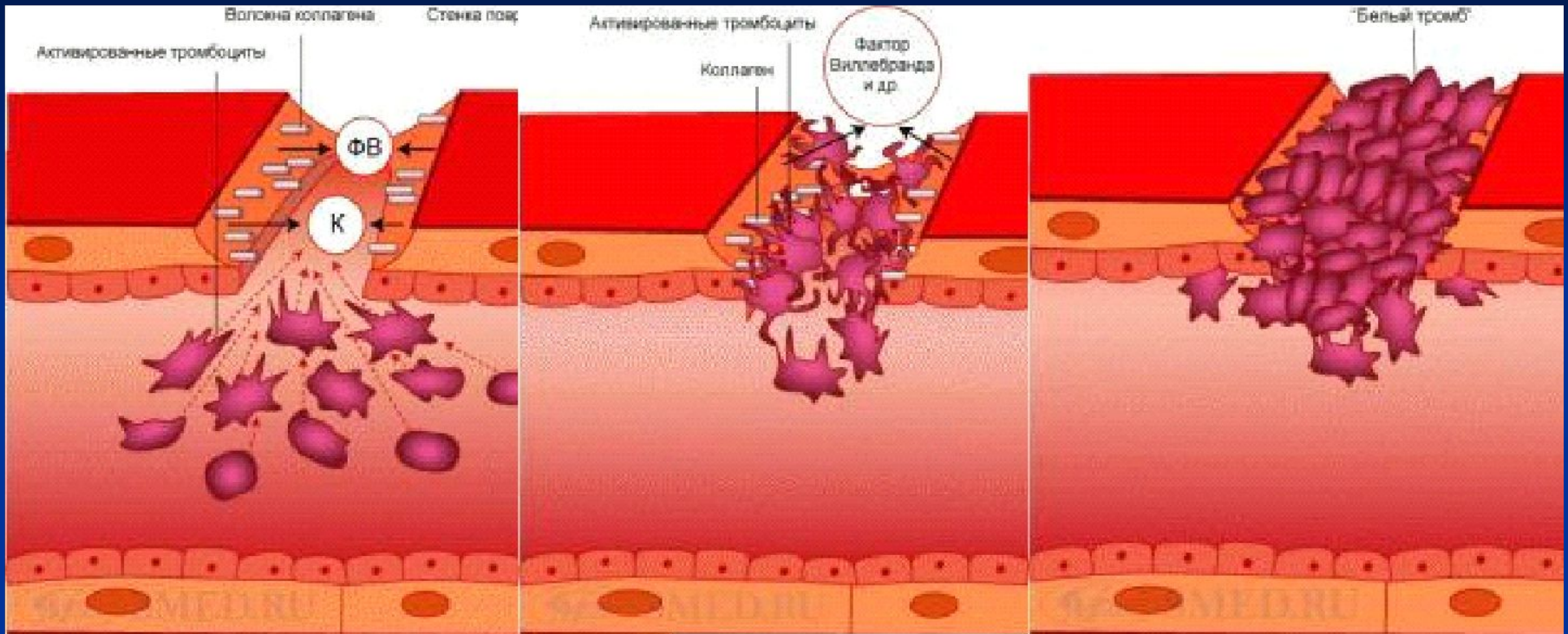
↓
Изменение формы тромбоцитов, образование отростков, способствующих адгезии тромбоцитов к поверхности эндотелия, синтез и высвобождение медиаторов, способствующих дальнейшему склеиванию тромбоцитов (тромбоксана А₂ и др.)

↓
С помощью рецепторов GP IIb / IIIa и фибриногена тромбоциты «склеиваются» между собой (агрегация), выделяются БАВ (АДФ, серотонин, кальций, катехоламины, тромбин)

↓
Усиливается вазоконстрикция, адгезия и агрегация

↓
Формирование сгустка, тромба

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз



Активация тромбоцитов под действием коллагена (К), обнажившихся субэндотелиальных тканевых структур и фактора Виллебранда (ФВ)

Адгезия (прилипание) тромбоцитов к субэндотелию повреждённого сосуда

Агрегация тромбоцитов и образование первичного (тромбоцитарного) тромба

Система гемостаза

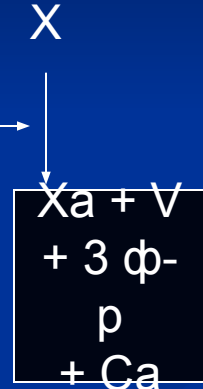
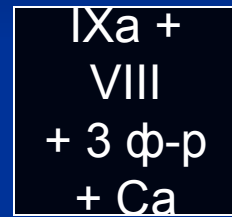
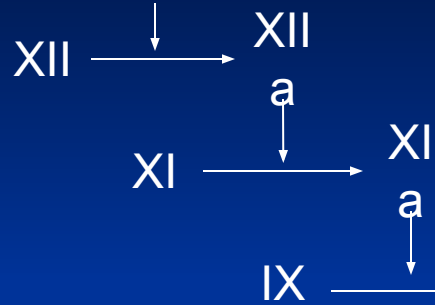


Коагуляционный гемостаз

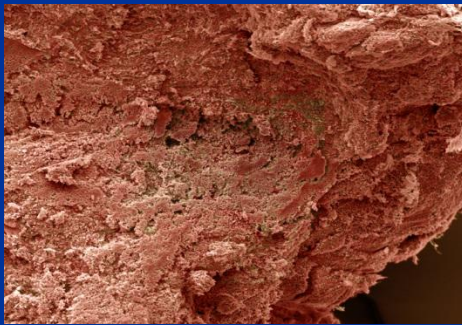
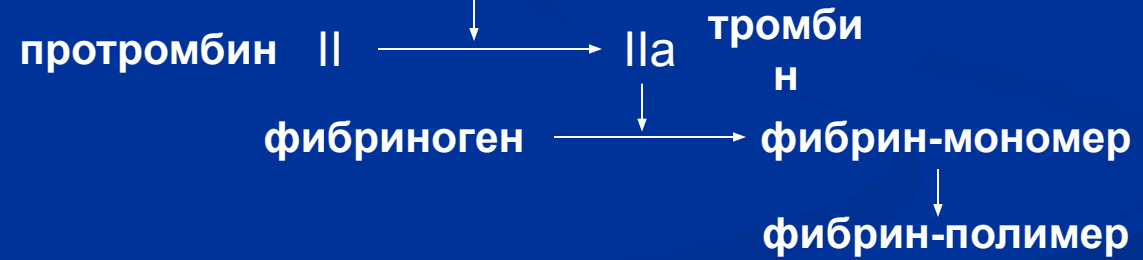
Внутренний м-м



Контактная активация

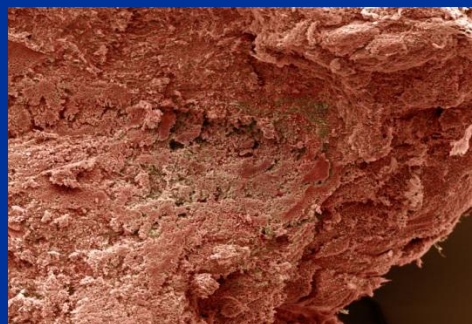
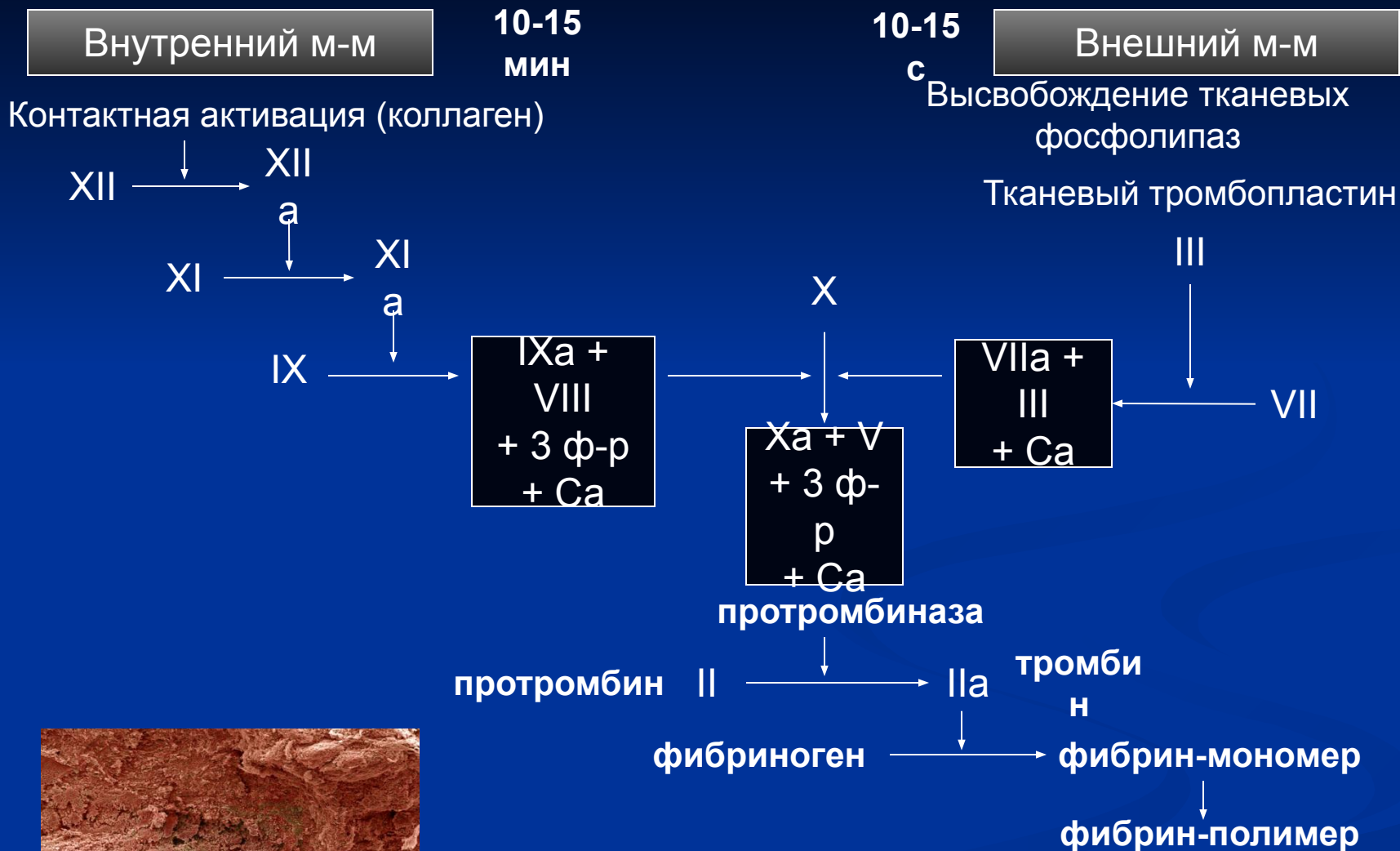


протромбиназа



тромб

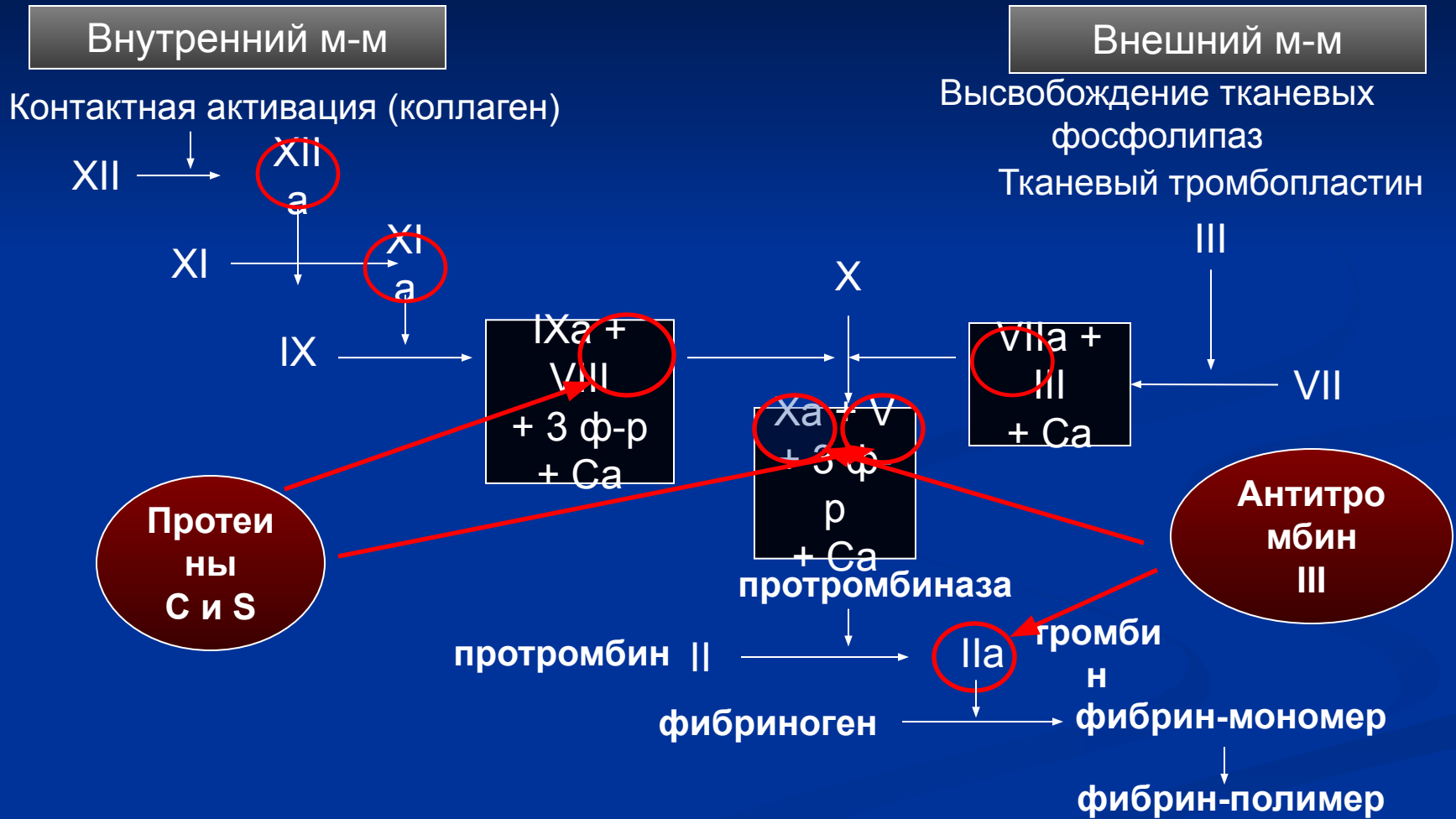
Коагуляционный гемостаз



тромб

Противосвертывающая система

Запускается по механизму обратной связи одновременно с процессом тромбообразования



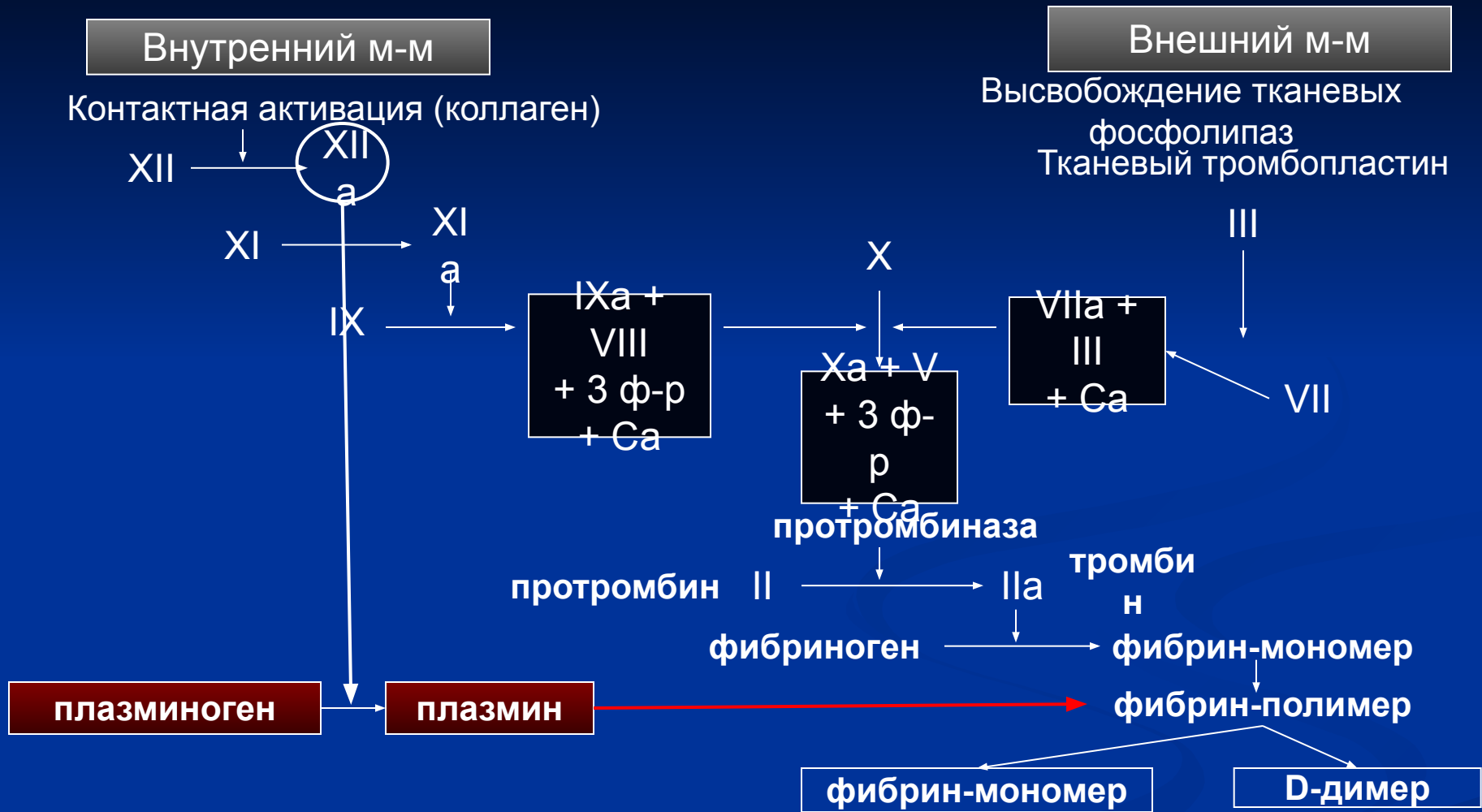
Противосвертывающая система

- Антитромбин III – медленный антикоагулянт, инактивирует все активированные ранее факторы свертывания, включая тромбин, но только после того, как они выполнили свою функцию активации нижележащих в каскаде свертывания реакций.

При образовании комплекса антитромбин III + гепарин, превращается в быстрый антикоагулянт, начинает инактивировать факторы свертывания еще до воздействия на другие реакции каскада.

- Протеины C и S – активируются тромбином, влияют на более ограниченное кол-во факторов свертывания

Фибринолитическая система



В результате фибринолиза образуются продукты деградации фибриногена, которые являются патологическими антикоагулянтами. Если количество этих соединений слишком велико - полностью блокируется образование фибрина (ДВС-синдром)

Классификация препаратов, влияющих на гемостаз

Уровень воздействия	Препараты, усиливающие процесс свертывания	Препараты, угнетающие процесс свертывания
тромбоцитарное звено	1. Проагреганты	1. Антиагреганты
коагуляционное звено	2. Прокоагулянты прямого действия	2. Антикоагулянты прямого действия
	3. Прокоагулянты непрямого действия	3. Антикоагулянты непрямого действия
система фибринолиза	4. Ингибиторы фибринолиза	4. Фибринолитики

Классификация препаратов, влияющих на гемостаз

Уровень воздействия	Препараты, усиливающие процесс свертывания	Препараты, угнетающие процесс свертывания
Тромбоцитарное звено	Проагреганты - Этамзилат (Дицинон)	Антиагреганты <ol style="list-style-type: none">1. Ингибиторы циклооксигеназы - ацетилсалициловая кислота (аспирин)2. Ингибиторы аденозиндезаминазы - дипиридамол (курантил)3. Блокаторы рецепторов АДФ - тиклопидин - клопидогрел4. Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов - абциксимаб (Рео-Про) - эптифибатид (интегрелин)5. Ингибиторы фосфодиэстеразы - пентоксифиллин

Классификация препаратов, влияющих на гемостаз

Уровень
воздействия

Препараты,
усиливающие процесс
свертывания

Препараты, угнетающие процесс
свертывания

Коагуляцион-
ное звено

Прокоагулянты прямого действия

- Факторы свертывания (VIII, IX)
- Гемостатическая губка

Прокоагулянты непрямого действия

- Витамин К (Викасол)

Антикоагулянты прямого действия

1. Нефракционированный гепарин (НФГ)
2. Фракционированные низкомолекулярные гепарины (НМГ)
 - Дальтепарин натрия (Фрагмин)
 - Надропарин кальций (Фраксипарин)
 - Эноксапарин натрия (Клексан)
3. Селективные ингибиторы активированного фактора X
 - Фондапаринукс (Арикстра)
 - Ривароксабан (Ксарелто)
4. Селективный ингибитор тромбина (IIa): Дабигатран (Прадакса)

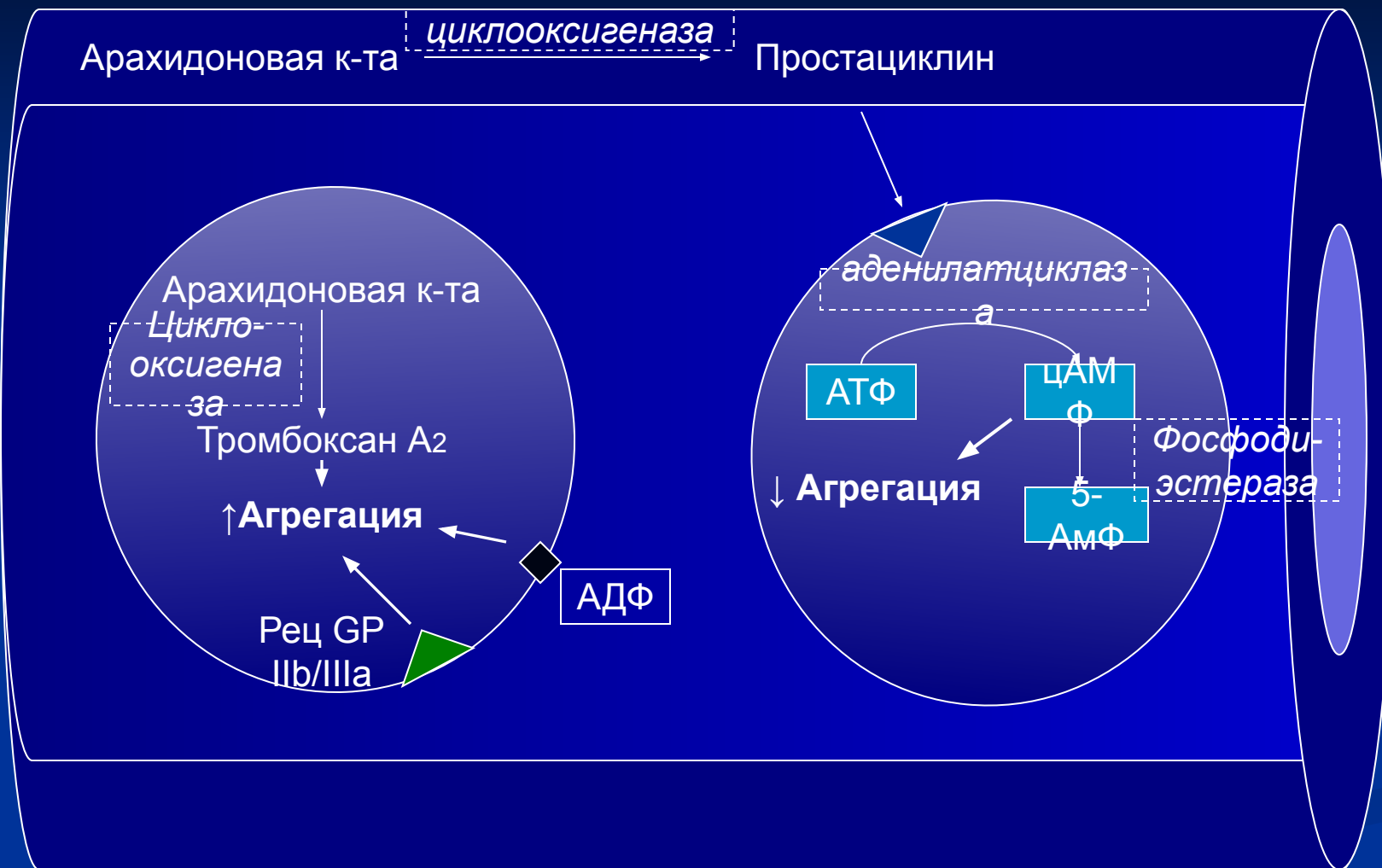
Антикоагулянты непрямого действия

- Варфарин

Классификация препаратов, влияющих на гемостаз

Уровень воздействия	Препараты, усиливающие процесс свертывания	Препараты, угнетающие процесс свертывания
Фибринолиз	Ингибиторы фибринолиза <ul style="list-style-type: none">• Апротинин (Контрикал)• ϵ-Аминокапроновая кислота• Транексамовая кислота	Фибринолитики <ul style="list-style-type: none">• Стрептокиназа• Альтеплаза (Актилизе)• Тенектеплаза (Метализе)

Антиагреганты



Действие антиагрегантов направлено на блокаду рецепторов, отвечающих за адгезию тромбоцитов к эндотелию сосудов, или на снижение синтеза медиаторов, отвечающих за способность тромбоцитов к агрегации.



Ацетилсалициловая кислота – необратимо блокирует циклооксигеназу (ЦОГ)-1 тромбоцитов, преимущественно препятствует синтезу тромбоксана A_2 и агрегации тромбоцитов.

По мере увеличения концентрации в плазме последовательно развиваются следующие эффекты аспирина:

антиагрегантный → жаропонижающий → анальгетический

Доза для получения антиагрегантного эффекта –
75-325 мг/сут.

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой:

- аспирин кардио

- тромбо АСС

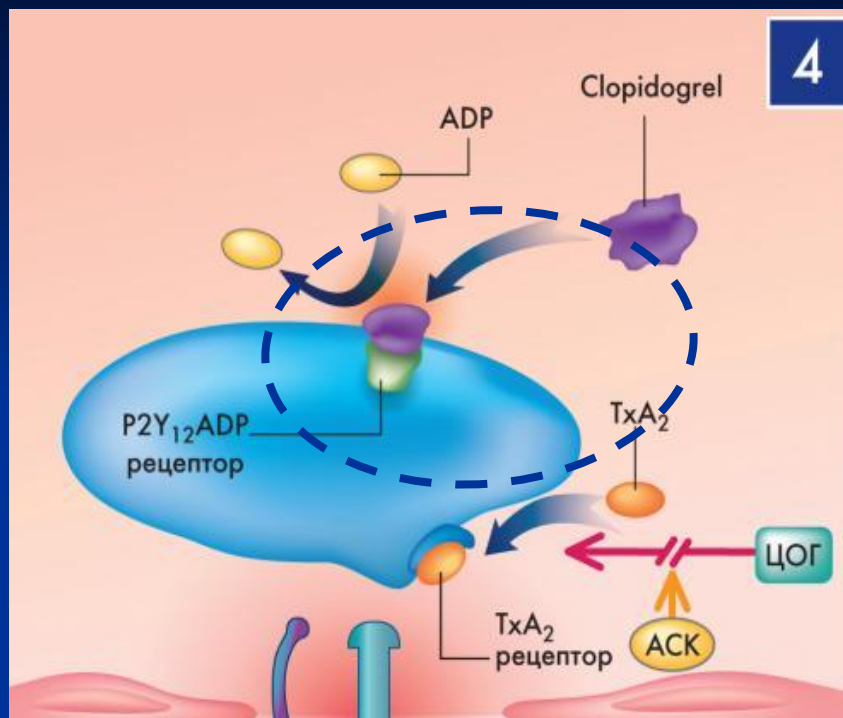
комбинированный препарат – кардиомагнил (ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид)

Основное показание к назначению: профилактика тромбозов и эмболий, в т.ч. инфаркта миокарда и нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу

Аспирин: противопоказания

- Возраст до 18 лет (возможна энцефалопатия и поражение печени)
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения
- «Аспириновая» астма
- Наличие в анамнезе указаний на аллергические реакции, вызванные приемом аспирина или других НПВС
- Гемофилия
- Геморрагические диатезы
- Гипопротромбинемия
- Авитаминоз К
- Выраженные нарушения функции почек
- Беременность (первый и последний триместр)
- Повышенная чувствительность к препарату

Блокаторы рецепторов АДФ



- Блокаторы АДФ-рецептора тромбоцитов
- Влияние на агрегацию необратимое, эффект сохраняется до 7 суток после отмены.

Клопидогрел

- Пролечкарство, метаболизируется в печени с участием цитохрома P450-3A, и только после этого становится активным

Влияние генетического полиморфизма изофермента CYP 3A5

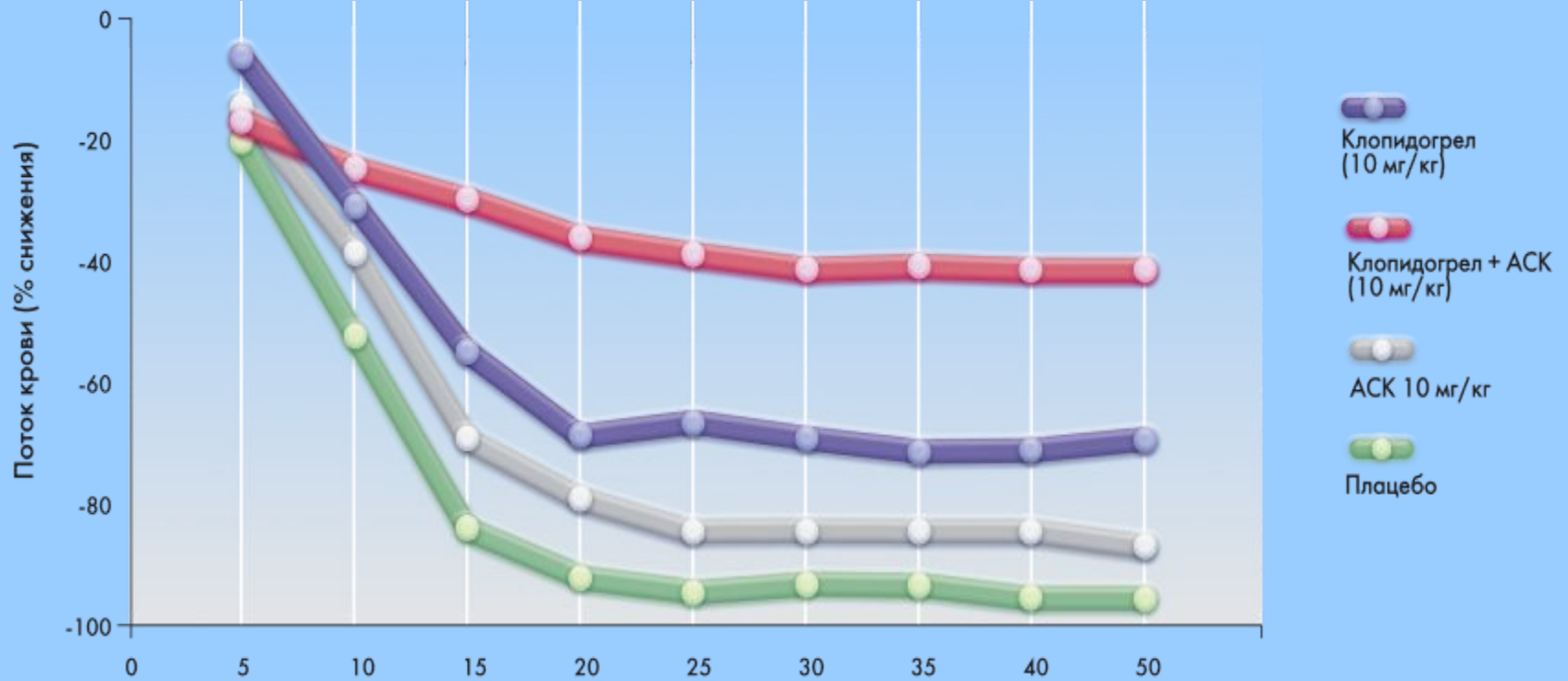


Варианты	Результат	Препарат	Клинические проявления
«Медленный» аллельный вариант CYP 3A5*3	Снижение активности CYP 3A5	Клопидогрел	Снижение антиагрегантного действия, особенно при совместном применении с ингибиторами CYP 3A5

- Эффект нарастает постепенно (в течение 3-5 дней) при приеме суточной дозы 75 мг
- В случае приема нагрузочной дозы начинает подавлять агрегацию через 2 ч после приема

Нагрузочная доза – 300 мг однократно для лиц моложе 75 лет

Синергическое взаимодействие клопидогрела и АСК при тромбообразовании



1. Herbert JM et al. Thromb Haemost 1998; 80; 512-18

*** Высокий кумулятивный антиагрегантный эффект Клопидогрела и АСК обусловлен *различным* механизмом антитромбоцитарного действия.**

Все пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС), не имеющие противопоказаний, должны получать комбинированную терапию – сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела.

Тикагрелор (брилинта) – селективный антагонист рецепторов АДФ



ТИКАГРЕЛОР:

Связывается с
рецепторами P2Y₁₂
АДФ на поверхности
тромбоцитов,
предотвращая их
активацию и агрегацию

Связь с рецепторами
обратимая

Активный препарат –
не требуется
метаболизм в
печени

КЛОПИДОГРЕЛ:

Соединяется
непосредственно с
областью связывания с
АДФ на поверхности
тромбоцитов

Связь с рецепторами
необратимая

Пропрепарат –
пролекарство,
образование
активного метаболита
в 2 этапа (P450)

	Тикагрелор	Клопидогрел
Химический класс	Циклопентилтриазолперимидин	Тиенопиридин
Обратимое ингибирование рецепторов P2Y12	+	-
Вариабельность фармакодинамического действия в зависимости от генотипа CYP2C19	Нет	Да
Режим приема	2 раза в сутки	1 раз в сутки
Среднее ингибирование агрегации тромбоцитов через 30 мин	41%	8%
Через 2 часа	88%	38%



Первый препарат, который продемонстрировал снижение риска повторного ИМ по сравнению с клопидогрелом

Безопасность препарата (по количеству кровотечений) сравнима с клопидогрелом

Показания к применению

- Нестабильная стенокардия, ИМ без подъема ST
- ИМ с подъемом ST
 - консервативное лечение
 - ЧКВ
 - АКШ

Табл. 90 мг



утро



вечер



Нагрузочная доза 180 мг
(2 табл. по 90 мг)

+

Аспирин 75-150 мг

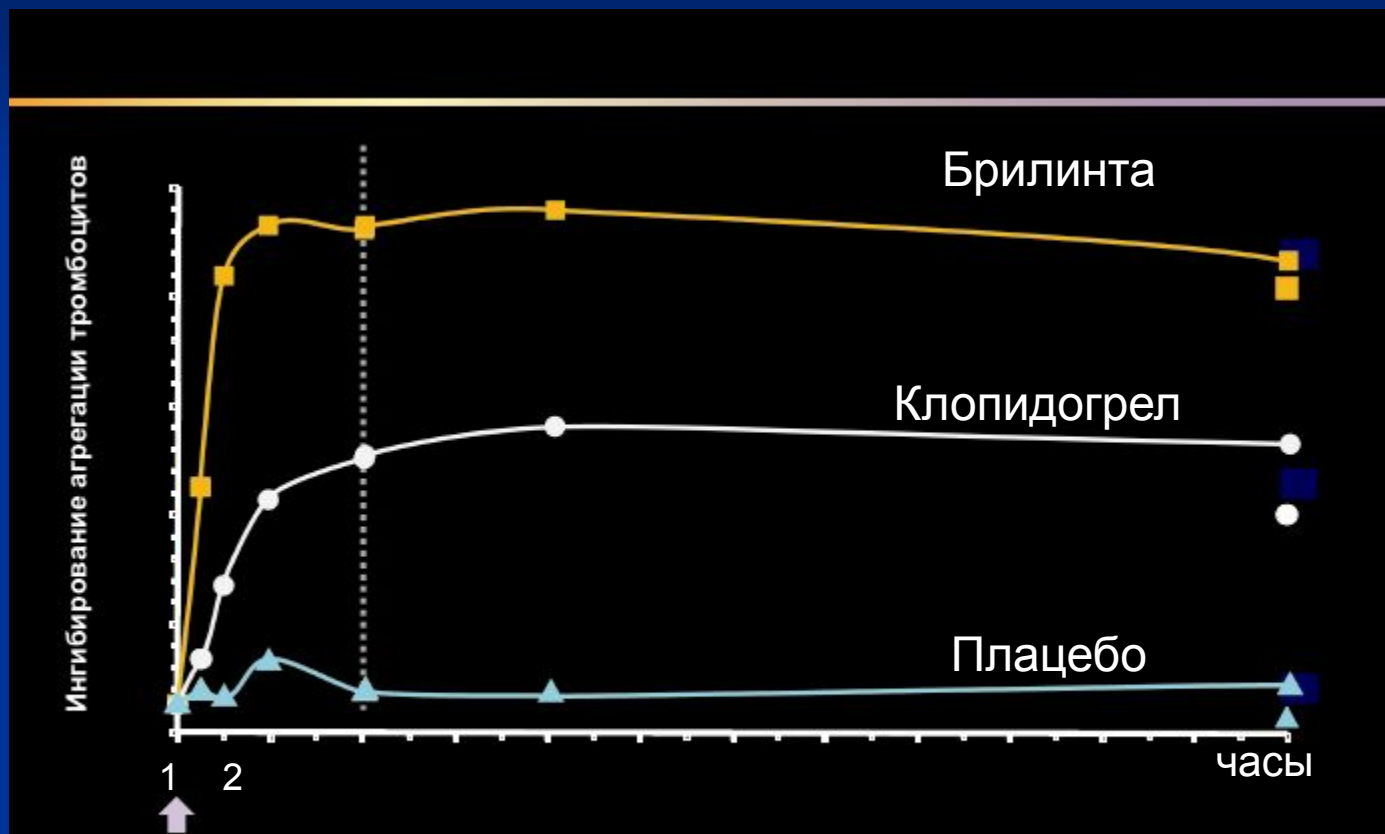
Поддерживающая доза
90 мг 2 р/сут до 12 мес

+

Аспирин 75-150 мг

Сравнительная эффективность тикагрелора и клопидогрела

Ингибирование агрегации тромбоцитов: начало эффекта



Антикоагулянты прямого действия

1. Нефракционированный гепарин (НФГ)

Гепарин натрия

2. Фракционированные низкомолекулярные гепарины (НМГ):

Дальтепарин натрия (Фрагмин)

Надропарин кальция (Фраксипарин)

Эноксапарин натрия (Клексан)

Бемипарин натрия (Цибор)

3. Селективные ингибиторы фактора Ха:

Фондапаринукс натрия (Арикстра)

*Препараты
для парентерального
введения*

Ривароксабан (Ксарелто)

4. Селективный ингибитор тромбина (IIa):

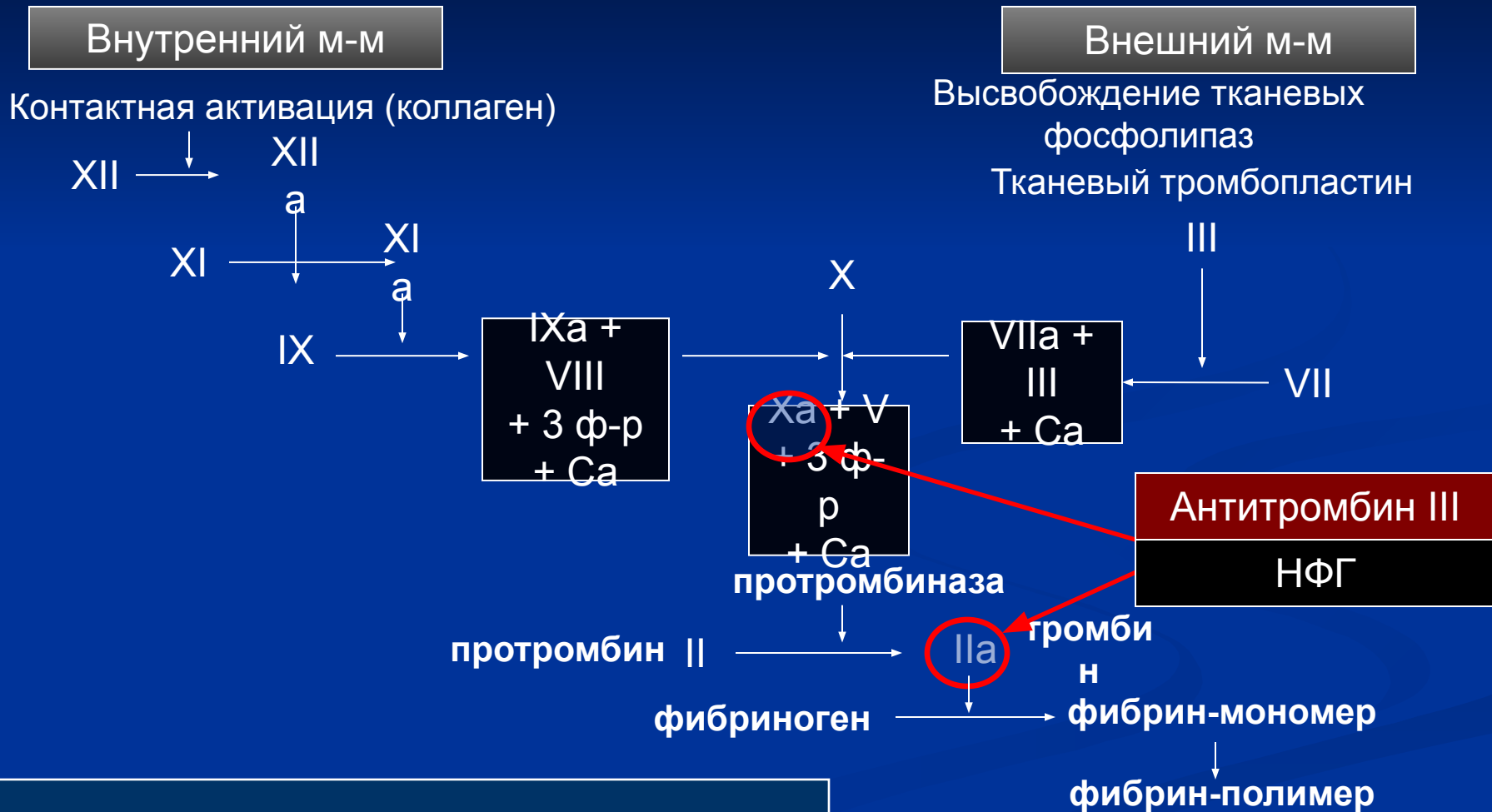
Дабигатран (Прадакса)

*Препараты
для перорального
приема*

Гепарин (лат. *hepar* – печень)

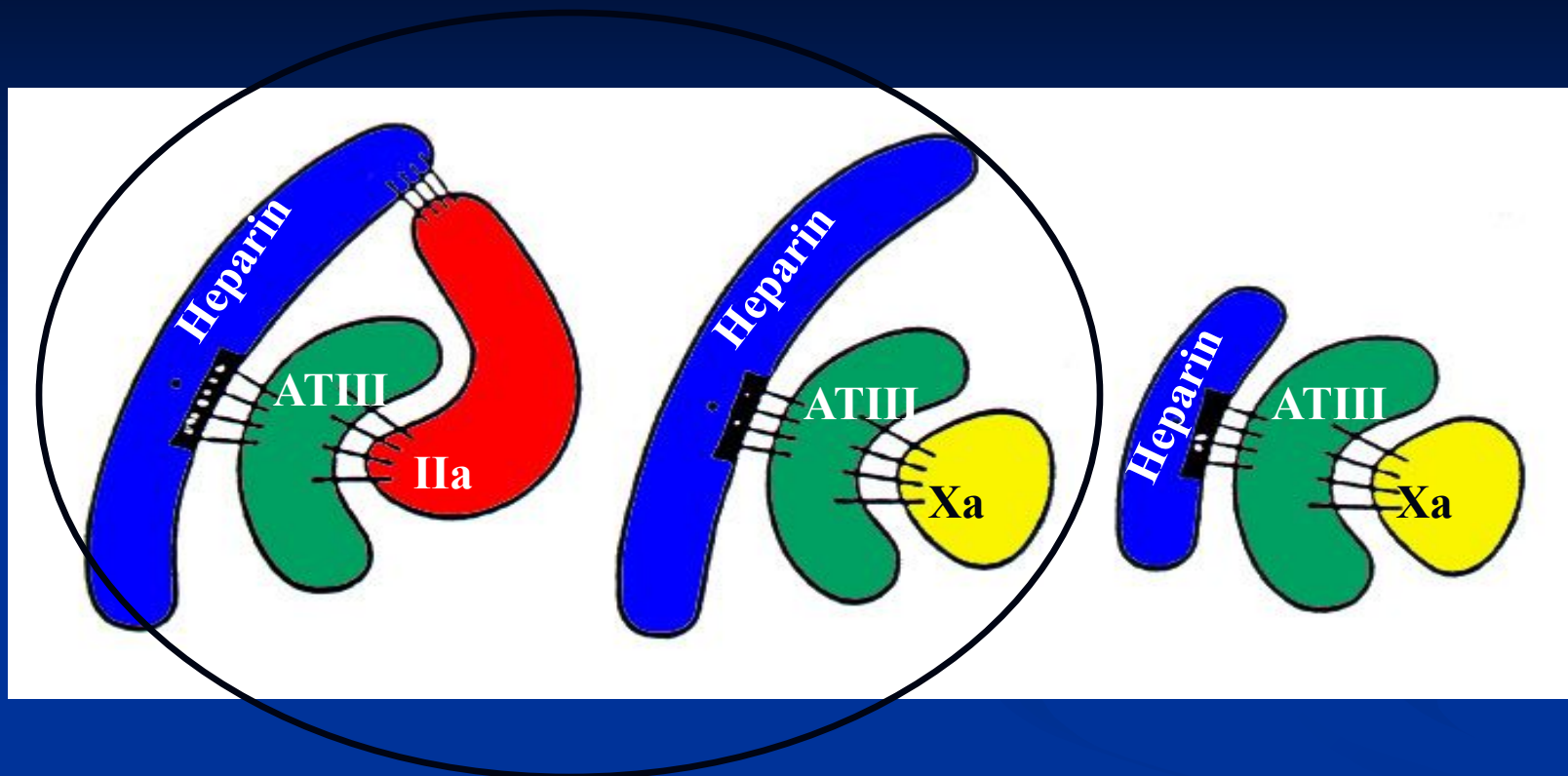
- Открыл в 1916г. американский студент-медик Джей МакЛен, когда исследовал прокоагулянт, выделенный из печени
- В комплексе с антитромбином-III гепарин инактивирует факторы свертывания крови (IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa)

Механизм действия нефракционированного гепарина



Эффективное действие НФГ возможно только при сохраненном уровне АТ III

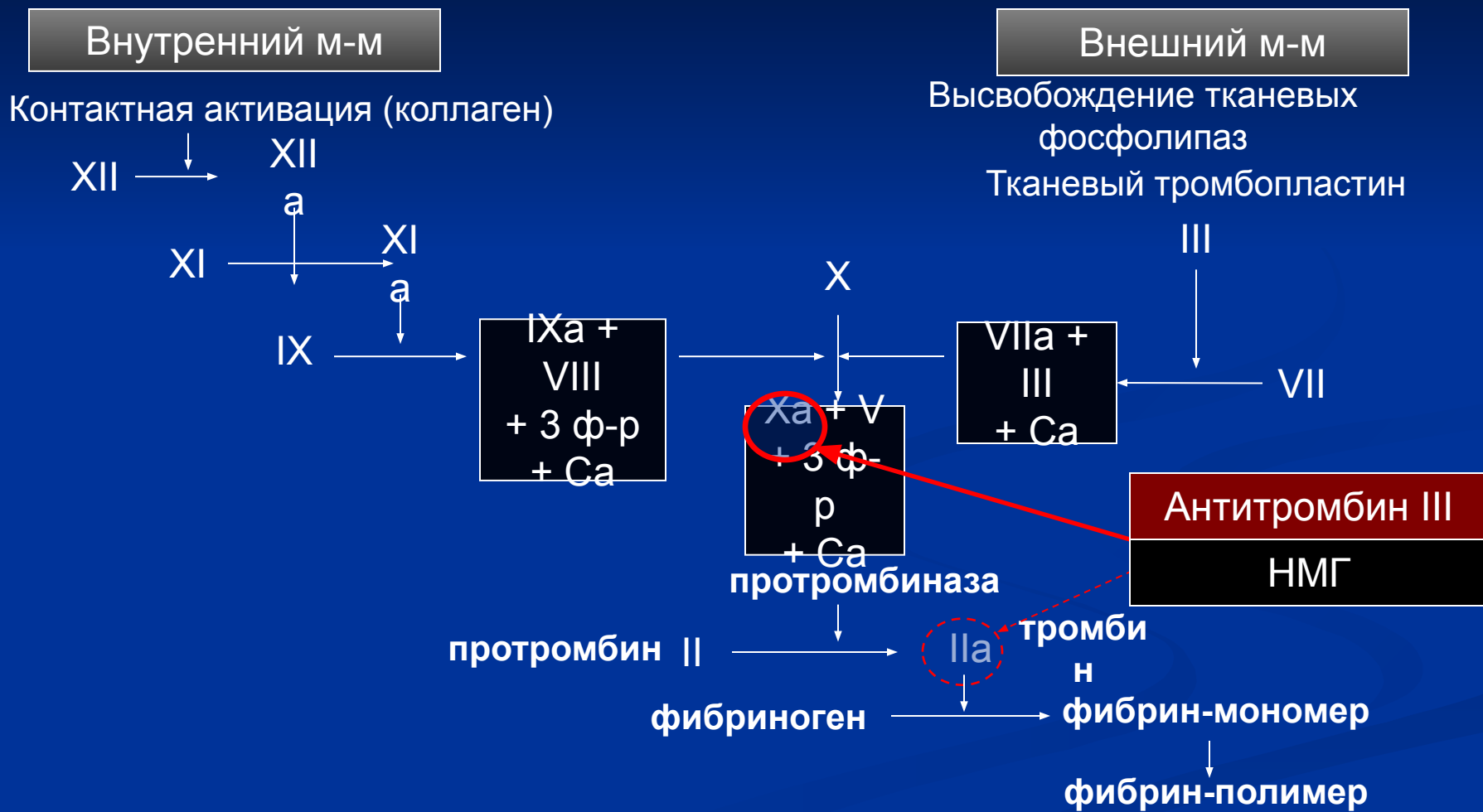
Механизм действия антикоагулянтов прямого действия



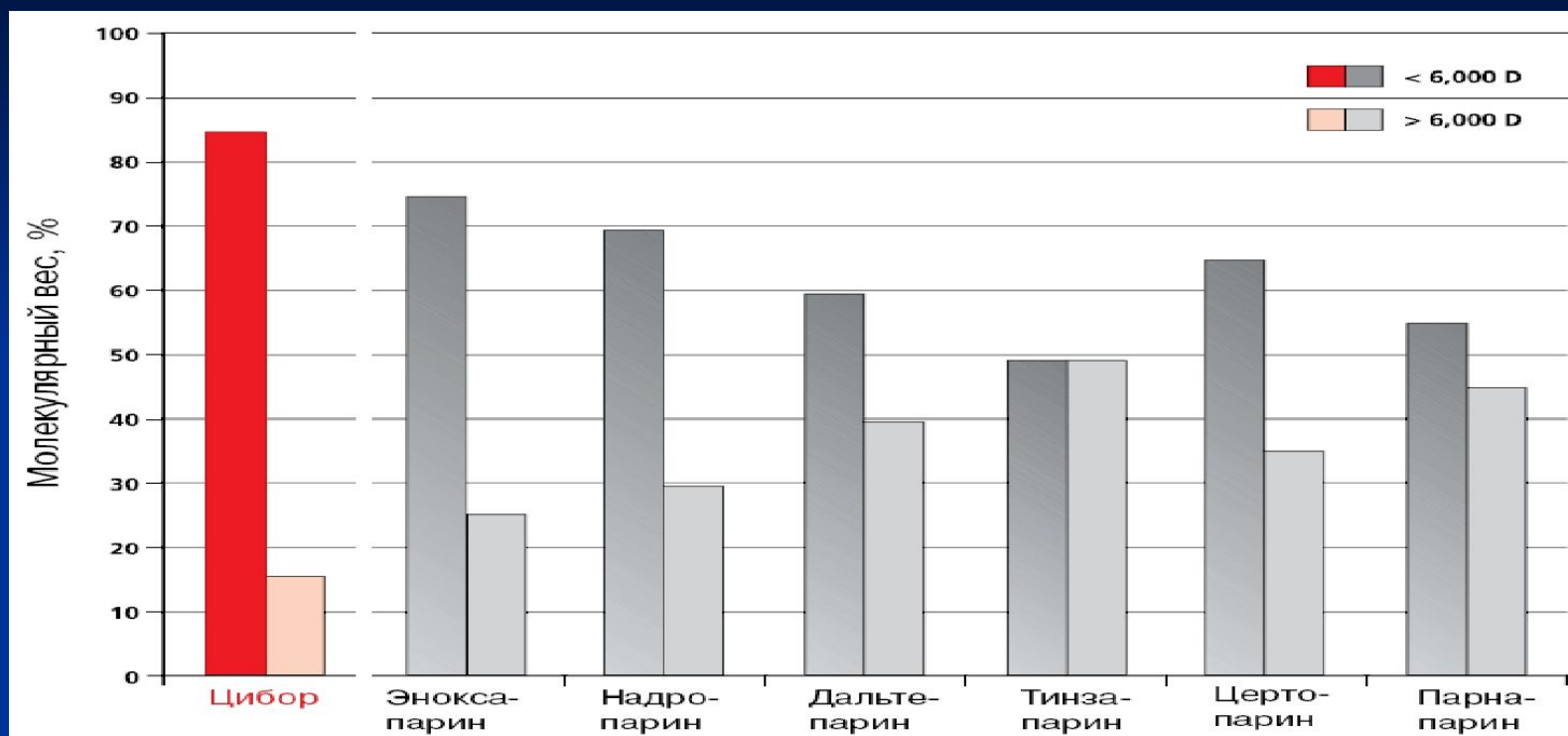
Гепарин имеет большую длину молекулы, что обеспечивает не только связывание Ха-фактора, но и образование стабильных комплексов гепарин + АТIII + IIa.

НМГ имеют низкую молекулярную массу, что позволяет более избирательно блокировать фактор Ха.

Механизм действия низкомолекулярных гепаринов



Бемипарин – самая низкая молекулярная масса– 3,6 кД (мз всех НМГ)



Около 85% полисахаридных цепей Цибора имеют молекулярный вес менее 6000 Да, в отличие от других НМГ (полисахаридные цепи гепарина с молекулярным весом > 5400 Да ингибируют IIa фактор)

Селективные ингибиторы активированного ф. X

Фондапаринукс (Арикстра)

Блокирование только Xa, что значительно снижает риск кровотечений



Фармакологические свойства антикоагулянтов прямого действия

Свойства	НФГ	НМГ	Фондапаринукс натрия
Средняя молекулярная масса	3000 – 30000 Да	4000 – 6000 Да	1728 Да
Эффект через антитромбин III	+	+	+
Инактивация ФСК	IIa, Xa и др.	IIa, Xa	Xa
Соотношение активности Xa/IIa	1/1	2-4/1	-
Биодоступность при подкожном введении	< 40%	> 90%	100%
Связывание с белками	+++	+	±
Средний T1/2	1,5 ч	3-6 ч	17-21 ч
Метаболизм	РЭС	печень	нет
Элиминация	Почки	Почки	Почки
Влияние на АЧТВ	Увеличивает	Мало влияют	Не влияет

ФСК – факторы свертывания крови

РЭС – ретикулоэндотелиальная система

Показания для применения антикоагулянтов прямого действия

- Лечение ОКС
- Профилактика и лечение венозного тромбоза и ТЭЛА
- Острая тромботическая окклюзия периферических артерий
- Подготовка к кардиоверсии у больных с затянувшимся пароксизмом мерцательной аритмии
- Неотложная кардиоверсия с затянувшимся пароксизмом мерцательной аритмии
- Протезирование клапанов сердца
- Операции с применением АИК
- Гемодиализ
- ДВС-синдром
- Предотвращение тромбообразования в просвете внутрисосудистых катетеров

Варианты применения НФГ для парентерального введения

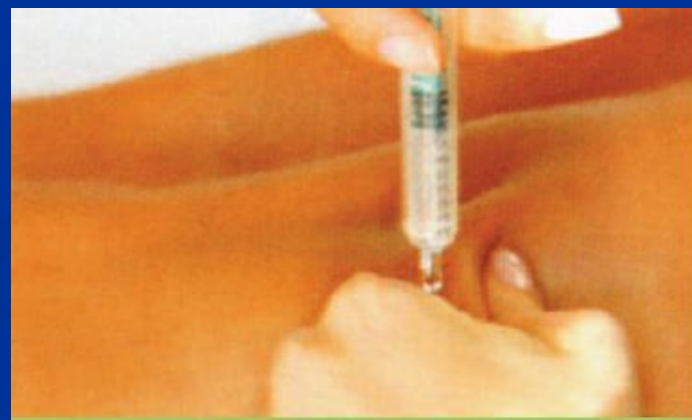
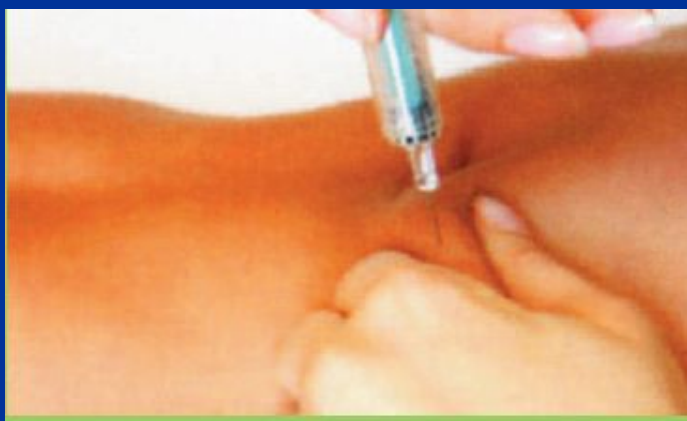
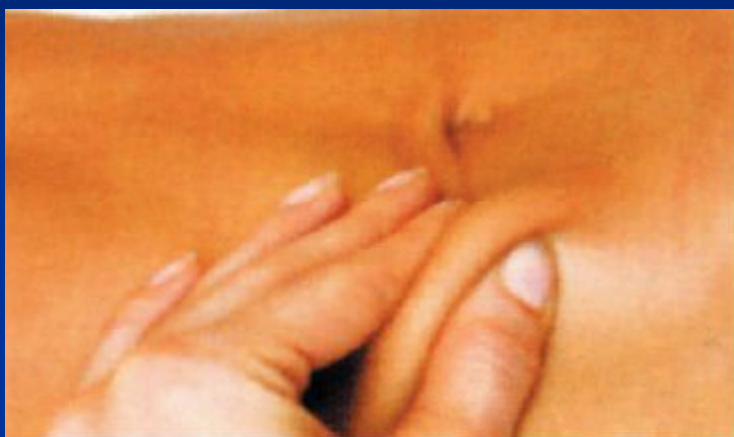
Путь введения	Продолжительность действия	Выраженность эффекта
в/в	2 – 6 ч	+++
п/к	8-12 ч	++

Подбор дозы НФГ проводится с помощью определения **АЧТВ**
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
Целевое значение АЧТВ: в 1,5-2 раза выше исходного уровня

АЧТВ определяют через 6 часов после каждого изменения дозы и
1 р/сут при стабильных значениях показателя

Способ применения

Инъекцию проводят в ПЖК живота
с помощью «готового» шприца



Преимущества НМГ

- Высокая биодоступность при п/к введении
- Более длительный $T_{1/2}$ (возможность вводить 1-2 р/сут)
- Более предсказуемый антикоагулянтный эффект
- Реже развивается тромбоцитопения и остеопороз

Доза подбирается по массе тела.

Не взаимозаменяемы !

Не требуют контроля АЧТВ !

Побочные эффекты прямых антикоагулянтов

	(НФГ)	(НМГ)
Геморрагические осложнения	+++	+
Синдром «отмены»	+++ Риск рикошетного тромбоза при резкой отмене препарата. Требуется постепенная отмена с уменьшением разовой дозы, но сохранением кратности приема	- (можно отменять сразу)
Тромбоцитопения	+	+
Остеопороз	+ (редко)	-

Препарат фондапаринукс (арикстра) имеет меньший риск развития тромбоцитопении

Подкожные гематомы

Осложнения терапии нефракционированным гепарином – локальные геморрагии



Противопоказания для назначения антикоагулянтов прямого действия

- Аллергия или гиперчувствительность
- Геморрагический диатез
- Тромбоцитопения меньше $100 \times 10^9/\text{л}$
- Острая язва желудка и кишечника с угрозой кровотечения
- Недавнее внутричерепное кровотечение
- НЯК, болезнь Крона
- Тяжелая, неконтролируемая артериальная гипертензия
- Тяжелая почечная/печеночная недостаточность
- Варикозное расширение вен пищевода

Лечение передозировки гепарина

Антидот гепарина – протамина сульфат

Протамина сульфат в/в капельно из расчета 1 мг препарата на 100 ЕД введенного гепарина

Через 30 - 60 мин после введения гепарина дозу протамина сульфата назначают из расчета 0,5 мг на 100 ЕД введенного гепарина



Пероральные антикоагулянты

Группа	Препараты
Непрямые антикоагулянты	Варфарин
Прямой селективный ингибитор фактора свертывания крови Ха	Ривароксабан (ксарелто)
Прямой селективный ингибитор тромбина (IIa)	Дабигатрана этексилат (прадакса)

Непрямые антикоагулянты

В норме в печени:



Варфарин – блокирует фермент эпоксид-редуктазу.

Начало действия наблюдается через 10-12 ч, что обусловлено постепенным нарушением синтеза VII фактора, т.е. сначала блокируется внешний путь свертывания крови.

Максимум эффекта развивается ч/з 4-6 сут., когда подавляется образование остальных факторов тромбообразования.

Фармакокинетика

Метаболизируется в печени, отмечается полиморфизм генов, отвечающих за трансформацию препарата, что может значительно повышать риск побочных эффектов (прежде всего – геморрагических).

Высокий риск лекарственного взаимодействия

Непрямые антикоагулянты

Эффективность варфарина оценивается по значению показателя МНО (международное нормализованное отношение).

Цель терапии – удлинить МНО не менее чем в 2 раза от исходного и достигнуть целевого диапазона МНО (определяется в зависимости от патологии).

МНО	Клиническая ситуация
2 – 2,5	Профилактика флеботромбоза
2 – 3	Профилактика тромбоза в кардиологии

Режим дозирования варфарина

- 1 день – 2 таб (5 мг) однократно вечером после ужина
 - 2 день – 2 таб (5 мг) однократно вечером после ужина
- Насыщающая доза может быть уменьшена в следующих случаях:
- При возрасте старше 70 лет
 - При содержании белка в сыворотке крови < 60 г/л
 - Массе тела менее 60 кг
- 3 день – утром определить МНО

МНО	Действия
< 1,5	Увеличить суточную дозу на ½ таб, контроль МНО через 2 дня
1,5 – 2	Увеличить суточную дозу на ¼ таб, контроль МНО через 2 дня
2 – 3	Оставить суточную дозу без изменений, контроль МНО через 2 дня
3 – 4	Уменьшить суточную дозу на ¼ таб, контроль МНО через 2 дня
> 4,0	Пропустить один прием, далее суточную дозу уменьшить на ½ таб, контроль МНО через 2 дня

Дальнейший режим дозирования варфарина с учетом показателей МНО

Реакции лекарственного взаимодействия АКНД

АКНД	Препараты	Результаты взаимодействия
Варфарин	Амиодарон	Не рекомендовано совместное назначение
	Цефалоспорины	Усиление антикоагулянтных свойств варфарина
	Тиазидные диуретики	Возможно снижение эффективности АКНД
	Фторхинолоны	Потенцирование эффекта варфарина
	НПВС	НПВС вытесняют АКНД из связи с белками, усиливая их антикоагуляционный эффект
	Омепразол	Замедление элиминации варфарина, что требует дозы

+ влияние приема алкоголя, изменение диеты и т.д.

Генетический полиморфизм изофермента CYP 2C9

Варианты	Результат	Препарат	Клинические проявления
«Медленные» аллельные варианты CYP 2C9*2 CYP 2C9*3	Снижение активности CYP 2C9	Варфарин	Кровотечения

Ограничения терапии варфарином

- Узкое терапевтическое окно
- Непредсказуемая эффективность
- Многочисленное лекарственное взаимодействие, взаимодействие с пищей
- Медленное начало/прекращение действия
- Необходимость частого лабораторного контроля
- Частая коррекция дозы

Точки приложения антикоагулянтов

АВК ингибируют синтез
нескольких факторов
коагуляции в печени



Сравнительная характеристика пероральных антикоагулянтов

	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан
Мишень действия	4 фактора	IIa	Xa
T достижения максимального эффекта	3-5 дней (до 10 дней)	1 час	1 час
Контроль МНО	+	-	-
Кратность назначения	1 р/сут	2 р/сут	1 р/сут
Режим дозирования	Индивидуальный (целевое значение МНО)	150 мг 2 р/сут 110 мг 2 р/сут	20 мг 1 р/сут
Путь выведения	(почки, печень) неактивные метаболиты	почки	двойной путь
Назначение при ХПН	+	- (КК<30 мл/мин)	15 мг 1 р/сут (-) при КК<15 мл/мин)

Перевод с варфарина на ривароксабан (ксарелто)

- ◆ Следует прекратить терапию варфарином
- ◆ Назначить ривароксабан (ксарелто), когда МНО достигнет цифры <3 (при использовании у пациентов с фибрилляцией предсердий)



Перевод с ривароксабана (Ксарелто) на варфарин

- ◆ Важно «перекрывать» терапию!
- ◆ варфарин и ривароксабан (ксарелто) следует давать одновременно
- ◆ Прием ривароксабана (Ксарелто) прекращается как только достигнуто МНО >2
- ◆ Рекомендовано измерение МНО через 24 ч после приема ривароксабана (Ксарелто) до приёма следующей дозы ривароксабана (Ксарелто)



Побочное действие антикоагулянтов

1. Кровотечение (ЖКТ, носовые, из урогенитального тракта)
2. Гематома при ушибе
3. Анемия
4. Нарушения ЖКТ (диспепсия, тошнота, запор, боли)
5. Повышение активности трансаминаз

Противопоказания

1. Кровотечения (желудочно-кишечные и др.)
2. Заболевания печени с коагулопатией
3. Почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин)
4. Беременность и период грудного вскармливания
5. Возраст до 18 лет
6. Повышенная чувствительность к препарату
7. Врожденный дефицит лактазы

Пациенты потенциально высокого риска кровотечения

- Пациенты с почечной недостаточностью
- Пациенты с печеночной недостаточностью
- Пациенты, получающие сопутствующую терапию препаратами (НПВС, кортикостероиды, антиагреганты)
- Пациенты с дополнительными факторами риска кровотечения (в анамнезе язвенная болезнь)

Решение о лечении у этих пациентов должно приниматься после оценки соотношения пользы лечения/ риска кровотечения (шкала HAS-BLED)

Фибринолитики

Показания:

- ОКС с подъемом сегмента ST ЭКГ
- ТЭЛА
- острый ишемический инсульт
- острый тромбоз периферических артерий

Осложнения фибринолитической терапии:

1. Кровотечения
2. Аллергические реакции (обычно при введении стрептокиназы)
3. Реперфузионные аритмии
4. Артериальная гипотония (связывают с образованием брадикинина)

Фибринолитики

Препарат	Происхождение	Преимущества	Недостатки
Фибриннеспецифические тромболитики			
Стрептокиназа	Белок, полученный из культуры β -гемолитического стрептококка группы С	Хорошо изучена, не создает риск реокклюзии и кровоизлияния в мозг	Медленный и неполный тромболизис. Вызывает аллергию, артериальную гипотензию и кровотечения
Фибринспецифические тромболитики			
Алтеплаза	Биосинтетический препарат человеческого тканевого активатора плазминогена	Обеспечивает высокоэффективный тромболизис. Хорошо изучена, не вызывает аллергию и кровоизлияние в мозг	Сложный режим дозирования, высокий риск реокклюзии
Тенектеплаза	Генно-инженерный препарат человеческого тканевого активатора плазминогена	Простой режим введения, высокая тромболитическая активность, не создает риск реокклюзии, дозируется на 1 кг массы тела, не вызывает аллергию	—

Фибринолитики

Свойства	Стрептокиназа	Алтеплаза	Тенектеплаза	Проурокиназа рекомбинантная
Фибринспецифичность	-	++	+++	++
T1/2	23 мин	5 мин	20 мин	30 мин
Антигенность	+	-	-	-



Через несколько суток после назначения стрептокиназы в крови появляются антитела

Препараты обладают более высокой фибринспецифичностью, действуют преимущественно на поверхности и в меньшей степени вызывают системный лизис

Показания:

- ОКС с подъемом сегмента ST ЭКГ
- ТЭЛА
- острый ишемический инсульт
- острый тромбоз периферических артерий

Противопоказания:

1. Кровотечения
2. Аллергические реакции (обычно при введении стрептокиназы)
3. Реперфузионные аритмии
4. Артериальная гипотония (связывают с образованием брадикинина)